

Význam desetivalentní konjugované pneumokokové vakcíny SynflorixTM (PCV10) v kontextu nových účinnostních dat

MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.¹, doc. PhDr. Jan Štochl, M. Phil., PhD.²

¹Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

²Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, Velká Británie

Katedra kinantropologie, Fakulta tělesné výchovy a sportu UK, Praha

Zavedení sedmivalentní pneumokokové konjugované vakcíny vedlo k významnému snížení incidence pneumokokových onemocnění v dětské i dospělé populaci. Vývoj dalších konjugovaných vakcín byl motivován nárůstem nevakcinačních sérotypů po zavedení plošné vakcinace. Jejich původní registrace založené na non-inferioritě k PCV7 jsou následovány účinnostními studiemi. Studie FinIP, zaměřená primárně na výskyt invazivních pneumokokových onemocnění ve Finsku, je dosud nejrozsáhlejší evropskou účinnostní studií, která prokázala vysokou efektivitu vakcíny PCV10 v prevenci IPO v reálných podmínkách. Při vyhodnocení kombinovaného vlivu na vakcinační i nevakcinační sérotypy byla zjištěna 93% účinnost proti IPO (95 % CI 75–99). Vysoká klinická účinnost vakcíny PCV10 ve Finsku dává možnost stejného očekávání v podmínkách České republiky.

Klíčová slova: konjugované vakcíny, reálná účinnost, FinIP, klinická studie, invazivní pneumokokové onemocnění.

Significance of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine SynflorixTM (PCV10) in the context of new efficacy data

Introduction of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine was followed by substantial reduction of pneumococcal diseases in children and adults. Research on additional pneumococcal vaccines was inspired by increasing incidence of non-vaccine serotypes. The registrations derived from non-inferiority to PCV7 have been broadened to real clinical trials. Clinical trial FinIP aimed to the onset of IPD in Finland has been still the first study confirming the effectiveness of PCV10 against IPD. The reported overall efficacy against vaccine and non-vaccine serotypes was 93% (95 % CI 75–99). High efficacy of PCV10 against IPD in Finland is promising in terms of similar epidemiological situation concerning pneumococcal diseases in the Czech Republic.

Key words: conjugated vaccines, effectiveness, FinIP, clinical trial, invasive pneumococcal disease.

Pediatr. praxi 2013; 14(2): 141–142

Úvod

Zahájení éry konjugovaných pneumokokových vakcín koncem 20. století je úzce spojeno se sedmivalentní vakcínou Prevenar (PCV7 – výrobce Wyeth, v současné době Pfizer). Jednalo se o první vakcínu s praktickým využitím u dětí v nejnižších věkových skupinách s významným dopadem na pokles incidence invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) nejen u vakcinovaných dětí, ale také u nevakcinované populace včetně seniorů (1, 2). Plošné používání PCV7 vedlo v následujících letech k zestupu IPO vyvolaných nevakcinačními sérotypy ve všech věkových skupinách (3, 4). V rámci vývoje vakcín byly postupně registrovány další konjugované pneumokokové vakcíny – na podkladě srovnatelné bezpečnosti a imunogenity, resp. non-inferiority k PCV7 (5, 6). Nejprve se jednalo o desetivalentní vakcínu Synflorix (PCV10 – výrobce GlaxoSmithKline) a následně třináctivalentní vakcínu Prevenar13 (PCV13 – výrobce Pfizer) (7).

V rámci ověřování klinické účinnosti proběhla v letech 2009–2012 rozsáhlá účinnostní studie FinIP (Finnish Invasive Pneumococcal Disease). Cílem studie bylo zdokumentovat dopad PCV10

na výskyt invazivních pneumokokových onemocnění v reálné populaci. V rámci vybrané populace probíhaly současně další odvozené studie zaměřené na výskyt otitis media, na nosičství pneumokoků v nazofaryngu, na pneumonie a na spotřebu antibiotik u vakcinovaných a nevakcinovaných dětí.

Podívejme se podrobněji na studii FinIP, neboť se jednalo o první evropskou, dvojitě zaslepenou, randomizovanou studii s cílem ověřit reálnou účinnost vakcíny PCV10 proti IPO, navíc zahrnující schéma 3 + 1, 2 + 1 a 1 + 1 (8). V době ukončení náboru do studie v září 2010 nebylo ještě u dětí ve Finsku realizováno plošné očkování proti pneumokokům. Vakcínou pro kontrolní skupinu dětí do 1 roku zvolili autoři očkovací látku Engerix B, u dětí nad 1 rok vakcínu Havrix 720. Jako potvrzené IPO byl definován každý případ, kdy byl kultivačně zachycen *S. pneumoniae* ve sterilních tekutinách, pravděpodobný případ zahrnoval záchyt *S. pneumoniae* metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) nebo detekcí pneumokokového antigenu bez kultivačního potvrzení. Sérotypizace byla provedena rutinně u všech vzorků. Závažné (SAE) nebo neočekávané reakce

(unAE) po očkování byly sledovány prostřednictvím národního registru a dále cíleným pátráním při návštěvách ve vakcinačních centrech.

Paralelně s FinIP byla prováděna studie zaměřená na akutní otitidu (studie TAUVR); obě studie měly shodný metodický design pro výběr vzorku populace, proto subjekty ze studie TAUVR byly zařazeny i do FinIP. K participaci bylo osloveno 212 z 237 regionů Finska, z nichž 189, pokrývajících 77% narozené populace Finska (46 000 z celkových 60 000), s účastí ve studii souhlasilo.

Design randomizace a zaslepení studie

Participující zdravotnická centra byla geograficky rozdělena na 72 clusterů + 6 clusterů exkluzivně zařazených do studie TAUVR. Celkový počet dětí zařazených do jednotlivých skupin byl 10 273 (PCV10 3 + 1), 10 054 (PCV10 2 + 1), 4 941 (kontrolní 3 + 1) a 5 260 (kontrolní 2 + 1).

Všechny děti v rámci clusteru byly vakcinovány buď vakcínou PCV10, nebo vakcínou kontrolní (hepatitis A či B). V případě přestěhování dítěte do jiného clusteru bylo pokračováno v původním zařazení dítěte do kontrolní či experimentální

skupiny. Studie byla dvojité zaslepená, účastníci ani zdravotní personál (sestry, lékaři) nebyli informováni o tom, zdali podávají vakcínu PCV10 nebo vakcínu kontrolní. Lékaři diagnostikující invazivní pneumokokové nemoci nebyli žádným způsobem do studie zapojeni. Děti mladší 7 měsíců (v době registrace do studie) obdržely 3 dávky (minimální interval mezi dávkami 4 týdny) nebo 2 dávky (minimální interval mezi dávkami 8 týdnů) primární vakcinace + 1 booster minimálně 4 měsíce po ukončení vakcinace primární, ale ne dříve než ve věku 11 měsíců. Děti registrované do studie ve věku mezi 7–11. měsícem věku obdržely 2 dávky s minimálním intervalem dávek 4 týdny a booster dávku nejméně 4 měsíce po poslední dávce. Děti registrované do studie ve věku mezi 12.–18. měsícem obdržely 2 dávky s minimálním odstupem 6 měsíců. Výskyt invazivní pneumokokové nemoci byl sledován do 31. 1. 2012.

Statistická analýza

K primární analýze byl použit negativně-binomický regresní model, kde závisle proměnná představovala počet nakažených IPO v rámci každého z clusterů.

Z důvodu nulového výskytu invazivní pneumokokové nemoci v některých clusterech byla pro konstrukci konfidenčních intervalů regresního koeficientu primárního prediktoru použita profile-likelihood metoda. Efektivita vakcíny byla vypočítána jako 1 – (výskyt IPO při aplikaci PCV10 vakcíny/výskyt IPO při aplikaci kontrolní vakcíny).

Výsledky

Průměrné sledování trvalo 25 měsíců. V průběhu celé studie bylo zaznamenáno celkem 26 kultivačně potvrzených IPO. Z těchto 26 případů nebyly tři (6B, 14, 19A) případy do hodnocení zahrnuty, protože se jednalo, s ohledem na randomizaci, o chybně zařazené děti znemožňující objektivní analýzu. Při sumarizaci vyšlo najevo, že v primární cílové skupině dětí do sedmi měsíců věku, které obdržely očkovací schéma 3 + 1, se nevyskytlo žádné onemocnění vyvolané vakcinačními sérotypy. V kontrolní skupině bylo zaznamenáno 12 případů IPO. Řečeno číselně – jednalo se o 100% (95% CI 83–100) účinnost proti vakcinačním sérotypům při očkovacím schématu 3 + 1. Jeden případ IPO vyvolaný sérotypem 7F se vyskytl v kohortě očkované schématem 2 + 1 (12. den po aplikaci první dávky). V kontrolní skupině u dětí do 7. měsíce věku byl nejvíce zastoupen sérotyp 14 a 6B, dále po jednom případě 18C, 19F a 23 F. Při hodnocení s vakcínou-asociovanými sérotypy (6A, 19A) se v cílové skupině nevyskytlo žádné onemocnění v porovnání se 2 případy ve skupině kontrolní.

K celkovému počtu případů v této cílové kohortě je třeba připočíst 1 případ vyvolaný nevakcinačním sérotypem 3. Vyhodnocení účinnosti vakcíny proti IPO bez ohledu na vakcinační nebo nevakcinační sérotyp (2 případy u očkovaných vs. 14 u neočkovaných) odhalilo 93% (95% CI 75–99) klinickou účinnost vakcíny. V podmínkách Finska se jedná při incidenci 65,7/100 tisíc o absolutní snížení IPO o 61/100 tisíc. Kromě kultivačně potvrzených IPO byly zaznamenány 3 pravděpodobné (definice viz výše) případy, které se nepodařilo typizovat.

Při hodnocení kohorty dětí 7–11, resp. 18 měsíců se vypočtená účinnost dostala na 100% (95% CI 86–100), protože ve vakcinované skupině nebylo zaznamenáno žádné IPO na rozdíl od kontrolní skupiny s výskytem 7 případů. V průběhu studie bylo hlášeno 18 případů SAE – žádné s fatálním průběhem. Při hodnocení výskytu SAE nebyl zjištěn žádný bezpečnostní problém při porovnání s prestudijním obdobím a výskytem vybraných stavů v populaci (např. Kawasakiho choroba, úmrtí z jakéhokoliv důvodu atd.).

Diskuze a závěr

Incidence pneumokokových infekcí, zastoupení jednotlivých sérotypů a znalost dynamiky změny jejich výskytu jsou klíčové k efektivnímu úsilí v prevenci těchto onemocnění. Studie FinIP se svým designem je první svého druhu v Evropě, která populačně potvrdila vysokou protektivitu vakcíny PCV10 v reálných podmínkách – navíc i ve schématu 2 + 1. Účinnost byla mj. ukázána u nejčastěji se vyskytujících sérotypů 6B a 14. Přestože absolutní většina nevakcinačních sérotypů byla zaznamenána také pouze u kontrolní skupiny, nelze z toho s ohledem na malou incidenci vyvozovat obecnější závěry. Příznivou zprávou se zdá i nezaznamenaný fenomén replacementu. Klinická účinnost vakcíny umožňuje považovat dřívější data o nižší imunogenicitě v porovnání s PCV7, především u sérotypů 6B a 23F, za nepodstatná. Vysoká validita výsledků souvisí i s faktem, že všechna kultivačně potvrzená onemocnění byla sérotypizována. Obdobná klinická účinnost u PCV10 byla zaznamenána např. i v Kanadě – Quebecu (9). Zajímavá jsou i postupně prezentovaná data ze sledování dětí v rámci od FinIP u odvozených studií – příkladem může být redukce preskripce antibiotik o 9,6% u dětí očkovaných schématem 2 + 1 i 3 + 1 (10). Jiné sledování, zaměřené na dopad vakcíny proti otitis media, ukazuje na více než 16% klinickou účinnost, která se v kontextu s předchozími studiemi (např. FinOM s účinností 7% u PCV7, studie POET atd.) jeví jako slibná (11–14). Rozsáhlým vyhodnocováním prochází i analýza incidence infekcí horních a dolních cest dýchacích. Na výsledky dlouho-

dobých trendů ve smyslu potvrzení non-replacementu nebo přítomnosti herd-efektu si budeme muset ještě počkat. Při analýze epidemiologické situace v České republice lze konstatovat, že vysoká klinická účinnost vakcíny proti IPO ve Finsku dává možnost stejného očekávání kvalitní prevence IPO i v našich podmínkách.

Literatura

1. Hsu K, Pelton S, Karumuri S, et al. Population-Based Surveillance for Childhood Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(1): 17–23.
2. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al, and the Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187–195.
3. http://www.who.int/immunization/sage/SAGEReplacementReport2011FINAL_nov11.pdf.
4. Miller E, Andrews NJ, Waight P, et al. Herd immunity and serotype replacement four years after pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 760–768.
5. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(suppl): S66–76.
6. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(Suppl 4): S89–S96.
7. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5909a2.htm>.
8. Palmu AA, et al. (2012) Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *The Lancet*. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61854-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61854-6).
9. De Wals P, Lefebvre B, Defay F, et al. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in the province of Quebec, Canada. *Vaccine* 2012; 30: 6416–6420.
10. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/index.jsp>.
11. Vesikari T, et al. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV) against carriage and acute otitis media (AOM): design of a cluster-randomised trial. *International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases (ISPPD)*, Foz de Iguaçu, Brazil, 11–15 March 2012.
12. Vesikari T, Forsten A, Seppä I, et al. Effectiveness of the 10-Valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine against acute otitis media. *ICAAC 2012*, San Francisco, USA, September 9 to 12, 2012.
13. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D provide protection against otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and nontypable *Haemophilus influenzae*: a randomized double blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367: 740–748.
14. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a Pneumococcal Conjugate Vaccine against Acute Otitis Media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403–409.

Článek doručen redakci: 4. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 20. 3. 2013

MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí LF UK a FN v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
kosinap@lfhk.cuni.cz